

539,845

10/539845

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Juli 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/056724 A1

(51) Internationale Patentklassifikation?: C07B 59/00,
C07C 229/08, A61K 31/198, A61P 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/004203

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 61 807.0 19. Dezember 2002 (19.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BDD GROUP HOLDING AG [CH/CH]; Bahnhofstrasse 23, CH-6300 Zug (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALKEN, Rudolf-Giesbert [DE/DE]; Schillerstrasse 86, 16341 Zepernick (DE).

(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Neue Promenade 5, 10178 Berlin-Mitte (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DEUTERATED CATECHOLAMINE DERIVATIVES AND MEDICAMENTS COMPRISING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: DEUTERIERTE CATECHOLAMINDERIVATE SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to deuterated catecholamine derivatives and medicaments comprising said compounds. The invention further relates to the use of deuterated catecholamine derivatives, the pharmacologically-acceptable salts thereof and pharmaceutical compositions containing said compounds, also in combination with enzyme inhibitors, for the treatment of dopamine deficiency diseases or diseases relating to disturbed tyrosine transport or disturbed tyrosine decarboxylase and other diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft deuterierte Catecholaminderivate, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung deuterierter Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze und auch pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten, auch in Kombination mit Enzymhemmern zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecaboxylase beruhen sowie weiterer Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/056724 A1

**Deuterierte Catecholaminderivate sowie diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel**

5 Die Erfindung betrifft deuterierte Catecholaminderivate
sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

10 Bekannte Vertreter der Catecholamine, wie das L-Dopa
(Levodopa) sowie dessen Carbonsäureester, werden unter
anderem zur Therapie von Morbus Parkinson und des
Restless-Legs-Syndroms eingesetzt. Ein solches
Arzneimittel, das Levodopa enthält ist beispielsweise
Dopaflex®. L-Dopa wirkt auf den Dopaminspiegel in den
Nervenzellen des Gehirns. Anders als Dopamin selbst kann
es die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird im Gehirn zu
15 Dopamin umgewandelt.

Weiterhin wird Levodopa in Arzneimitteln in Kombination
mit aktiven Zusatzstoffen verabreicht. Es werden
Kombinationen von Levodopa mit peripheren
20 Decarboxylasehemmern, mit Hemmstoffen für das Enzym
Catechol-O-Methyltransferase (COMT), mit Hemmstoffen für
das Enzym Monoaminoxidase (MAO) und für die Dopamin-β-
Hydroxylase verwendet.

25 In diesem Zusammenhang verwendete Decarboxylasehemmer
sind beispielsweise D,L-Serin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L-α-
Hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylhydrozimtsäure
(Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid,
30 Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-
2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid. Beispiele für
Kombinationspräparate aus Levodopa und
Decarboxylasehemmern sind unter anderem Madopar®
(Levodopa und Benserazid-Hydrochlorid) sowie Nacom®
35 (Levodopa und Carbidopa).

Beispiele für COMT-Hemmer sind Entacapon (Comtan®) und Cabergolin und häufig verwendete MAO-Hemmer sind Selegilin-Hydrochlorid, Moclobemid und Tranylcypromin.

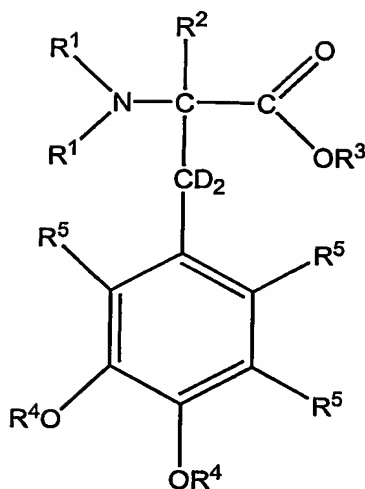
- 5 Als Hemmstoffe für die Dopamin- β -Hydroxylase werden Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat beschrieben (DE 2 049 115).

10 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, deuterierte Catecholaminderivate bereitzustellen, die gegenüber den bereits bekannten Verbindungen verbesserte pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische
15 Eigenschaften aufweisen, sowie Catecholaminderivate bereitzustellen, die zur Prophylaxe von Psychosen, unter anderem von Schizophrenie, eingesetzt werden können und zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen verwendet werden können.

20 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate wesentlich bessere pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen, als die undeuterierten Verbindungen und dass sie außerdem zur Prophylaxe von Psychosen eingesetzt werden können und zur
25 Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen verwendet werden können.

30 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe also gelöst durch die Bereitstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

3



Formel I

- 5 worin R^1 H oder D ist, R^2 H oder D bedeutet, R^3 H, D, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl, deuteriertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder deuteriertes C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, R^4 H oder D bedeutet und R^5 H oder D ist.
- 10 Bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R^1 H oder D ist, R^2 H oder D bedeutet, R^3 H, D, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl, deuteriertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder deuteriertes C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, R^4 H oder D
- 15 bedeutet und R^5 D ist.

Insbesondere bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R^1 H oder D ist, R^2 D bedeutet, R^3 D, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl, deuteriertes C_1 - bis C_6 -Alkyl oder deuteriertes C_5 - bis C_6 -Cycloalkyl ist, R^4 H oder D bedeutet und R^5 D ist.

Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R^1 H oder D ist, R^2 D bedeutet, R^3 H, D, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_5 - bis C_6 -

Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

5 Besonders vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

10 Weiterhin vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Methyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

15 Insbesondere vorteilhaft sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Ethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

20 Bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

25 Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

30 Weiterhin bevorzugt sind deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ D bedeutet und R⁵ H oder D ist.

35

Besonders bevorzugt sind folgende deuterierte
Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I:

5 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäuremethylester,

10 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäureethylester,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäurecyclohexylester,

15 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester,

20 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

25 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäuremethylester,

30 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäureethylester,

35 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäurecyclohexylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester,

5 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

10 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester,

15 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäureethylester,

20 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäurecyclohexylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteromethylester,

25 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteroethylester,

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

30 L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-di-
deuteroxyphenyl)propionsäure-perdeuterocyclohexylester,

35 L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(4,5-dideuteroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Behandlung von

5 Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-
10 Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

Bevorzugt ist hierbei die Verwendung der deuterierten
15 Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter
20 Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer
25 Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

Vorteilhaft ist es, wenn es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder
30 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe,
35 bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy-

5 α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10 Insbesondere vorteilhaft ist es außerdem, wenn der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15 Bevorzugt ist es auch, wenn der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20 Besonders bevorzugt ist es weiterhin, wenn der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der
30 Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

35 Eine anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche die

erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter

5 Tyrosindecaboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer
10 Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische
15 Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-
20 Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

25 Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei der es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder
30 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

Weiterhin bevorzugt ist eine pharmazeutische
35 Zusammensetzung bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -

Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure
(Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid,
Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-
2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren
5 physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische
Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon
10 und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher
Salze.

Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische
Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer
15 ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin,
Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.

Außerdem bevorzugt ist eine pharmazeutische
20 Zusammensetzung, bei welcher der β -Hydroxylase-Hemmer
ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-
5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher
Salze.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung
der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate
sowie deren physiologisch verträglicher Salze zum Einsatz
bei der Prophylaxe von Psychosen, insbesondere bei
prädisponierten Patienten, zur Prophylaxe eines Rückfalls
30 und insbesondere auch zur Behandlung von akuten
Psychosen, zum Beispiel mit Negativsymptomatik.

Besonders bevorzugt ist hierbei die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
35 deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination
mit einem oder mehreren Enzymhemmer, zum Einsatz bei der

Prophylaxe von Psychosen und zum Einsatz bei akuten Psychosen, vorzugsweise Psychosen mit Negativsymptomatik.

5 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

15 Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

25 Vorteilhaft ist die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

30 Weiterhin vorteilhaft ist hierbei die Verwendung der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist die Verwendung der
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate sowie
deren physiologisch verträglicher Salze, wenn der β -
5 Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-
butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren
physiologisch verträglicher Salze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung
10 der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate
sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur
Herstellung von Arzneimitteln zum Einsatz bei der
Prophylaxe von Psychosen.

Ein noch weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine
pharmazeutische Zusammensetzung, welche die
erfindungsgemäßen deuterierten Catecholamine sowie deren
physiologisch verträgliche Salze zum Einsatz bei der
Prophylaxe von Psychosen und zur Behandlung von akuten
20 Psychose, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und
Zusatzstoffen, enthält.

Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische
Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäßen
25 deuterierten Catecholamine sowie deren physiologisch
verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen und zur
Therapie von akuten Psychosen, sowie einen oder mehrere
Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs-
und Zusatzstoffen, enthält.

Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische
Zusammensetzung, bei welcher es sich bei dem Enzymhemmer
bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder
Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder
35 Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer
handelt.

Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Insbesondere vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Besonders bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure erfolgt in Anlehnung an Binns et al., J. Chem. Soc. (C), 1970, Seiten 1134-1138, wo unter anderem die Herstellung von racemischer 2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure beschrieben wird. Ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzoesäureethylester wird Dideutero-(3,4-

dimethoxyphenyl)methan durch die Umsetzung mit Lithiumaluminiumdeuterid hergestellt. Daraus wird durch Reaktion mit Thionylchlorid 4-(Chlordideuteromethyl)-1,2-dimethoxybenzol erzeugt, das mit dem Natriumsalz von Acetamidomalonsäurediethylester zu deuteriertem 3,4-Dimethoxybenzylacetamidomalonsäurediethylester umgesetzt, der durch die Behandlung mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung in D,L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure umgewandelt wird. Die erfindungsgemäße Aufgabe, das L-Enantiomere der in β,β -Position dideuterierten Aminosäure herzustellen konnte dadurch gelöst werden, dass an dieser Stelle eine Racematspaltung analog zu dem in der Patentschrift CH 59098 offenbarten Verfahren vorgenommen wurde. Es wurde gefunden, dass auch L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure sehr gut durch Kristallbildung mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin aus der Lösung isoliert werden kann. Aus der L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wurde dann durch eine schonende Etherspaltung, analog zu Jung et al., J. Org. Chem., Vol. 42, Nr. 23, 1977, S. 3761-3764, die erfindungsgemäße L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure erhalten. Aus dieser Aminosäure wurden anschließend bei niedriger Temperatur durch Umsetzung mit Thionylchlorid und deuteriertem oder undeuteriertem Alkohol die erfindungsgemäßen Ester der in β -Position dideuterierten Verbindung hergestellt.

Von besonderem Vorteil ist hierbei, dass aus der Mutterlauge der Racematspaltung die verbliebene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure isoliert werden konnte, die nach der Etherspaltung als Edukt für die Herstellung weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden konnte.

Weiterhin dient L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure als Edukt für die zusätzliche Deuterierung im Phenylring der Aminosäure, indem die Verbindung analog zu Vining et al., Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Vol. XVIII, Nr. 11, 1981, S. 1683-1692, bei 190 °C im Autoklav mit D₂O zur Reaktion gebracht wird. Die erhaltene L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)-propionsäure wurde dann, wie oben beschrieben, in die erfindungsgemäßen Ester überführt. In Anlehnung an EP 610595 wurde bei der Esterherstellung bzw. -isolierung durch Zugabe von Antioxidationsmittel die Stabilität der gewonnen Ester erhöht.

Die durch die oben beschriebene Racematspaltung erhaltene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure wurde analog der L-Verbindung in die Dihydroxyaminosäure überführt und dann verwendet, um die in α -Position deuterierten, erfindungsgemäßen Verbindungen zu erzeugen, indem analog zu Chen et al., Biotechnology Letters, Vol. 14, Nr. 4, 1992, S. 269-274 eine Racemisierung mit gleichzeitiger Deuterierung erfolgte. Hierzu wurde D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure mit Benzaldehyd in deuterierter Essigsäure umgesetzt. Die als Racemat vorliegenden, in α -Position deuterierten D- und L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuren wurden zu den entsprechenden Methylestern umgesetzt und mittels Alcalase getrennt, indem enzymatisch der L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester zur Carbonsäure hydrolysiert wurde und der Methylester der D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure unumgesetzt verblieb. Die Trennung der Verbindungen erfolgte mittels HPLC.

Die isolierte L-2-Acetylamino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure wurde in die erfindungsgemäßen Ester überführt bzw. entsprechend des oben bereits erläuterten Verfahrens zusätzlich am Phenylring deuteriert um die erfindungsgemäße L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionsäure zu erhalten, die wiederum in die erfindungsgemäßen Ester überführt wurde.

Der H/D-Austausch an den phenolischen OH-Gruppen und an der Aminogruppe wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus D₂O durchgeführt.

Zur Herstellung der physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen deuterierten Catecholaminderivate können übliche, physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure verwendet werden. Weitere verwendbare Säuren sind beispielweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methyl-ethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können physiologisch verträgliche wässrige Lösungen von

Säureadditionssalzen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden.

5 Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen
Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z. B. mit
Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base über-
führt werden. Von der freien Base lassen sich durch
10 Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren,
insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch
verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewin-
nen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung,
wie z. B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der
15 freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz
überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die
Base freisetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch
Arzneimittel zur oralen, buccalen, sublingualen, nasalen,
20 rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären
Applikation sowie zur Inhalation, die neben üblichen
Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allge-
meinen Formel I oder deren Säureadditionssalz als Wirk-
stoff enthalten.

25 Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen
festen oder flüssigen Trägerstoffen oder
Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten
pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der
30 gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten
Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten
Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur
oralen Applikation geeignet ist. Solche
Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten,
35 Lutschtabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen,

Pulver, Lösungen, Aerosole oder Suspensionen oder Depotformen.

5 Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, 10 Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, 15 Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

20 Entsprechend können Dragees, auch für kontrolliert oder verzögert freisetzende Zubereitungsformen, durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt 25 werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30 Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose 35 oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können

beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt. Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

Herstellung von L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propionsäure

Analog zum Verfahren für die undeutериerte Verbindung werden zu 3,85 g D,L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure 50 ml Aceton hinzugefügt und die Lösung wird erwärmt. Zu dieser warmen Lösung werden 0,865 g (R)-(+)-1-Phenylethylamin, gelöst in 5 ml Aceton, hinzugefügt. Durch Zugabe von wenig Methanol wird ausgefallenes Salz wieder in Lösung gebracht. Das Methanol wird durch mehrmaliges Einengen des Reaktionsansatzes entfernt und das Volumen der Lösung durch Zugabe von Aceton auf 50 ml aufgefüllt. Zur Kristallisation des sich aus L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure und (R)-(+)-1-Phenylethylamin gebildeten Salzes wird der

Reaktionsansatz mit einem Glasstab gerieben und nach einsetzender Kristallisation für 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle werden abgetrennt, mit kaltem Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Es werden 2,6 g des Salzes isoliert.

Das Lösemittel wird von der verbliebenen Mutterlauge abdestilliert und der Rückstand aus D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wird bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

Ausbeute: 93%

Schmelzpunkt: 185-187 °C

$[\alpha]_D^{25} = +56,4^\circ$ (c = 1 in Methanol)

Das Salz wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet, indem 2,5 g in 15 ml einer 5%-igen Natriumhydroxidlösung gelöst werden. Das freigesetzte (R)-(+)-1-Phenylethylamin wird aus der Lösung durch Extraktion mit Petrolether entfernt. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure wird eine gesättigte Natriumchloridlösung hinzugefügt und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand kristallisiert über Nacht aus und man erhält L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure. Man erhält 1,48 g Produkt.

Ausbeute: 86%

Schmelzpunkt: 135-137 °C

$[\alpha]_D^{25} = +45,5^\circ$ (c = 1 in Methanol)

berechnet:

C: 57,98 % H: 7,11 % N: 5,20 %

gefunden:

C: 57,89 % H: 7,19 % N: 5,30 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 6,48 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 4,60 (s, 1H); 3,70 (s, 6H); 2,20 (s, 3H).

Beispiel 2

Herstellung von L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

5 1,35 g L-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure werden in 17 ml Chloroform gelöst und anschließend mit 26,3 ml Iodtrimethylsilan versetzt. Der Reaktionsansatz wird auf 60 °C erhitzt und der Ablauf der
10 Reaktion mittels NMR verfolgt. Nach 30 Stunden ist die Reaktion beendet, der Ansatz wird filtriert und zum Filtrat werden 15 ml Methanol hinzugefügt. Nach 30 Stunden wird das Lösemittel entfernt und man isoliert 0,96 g Produkt.

Ausbeute: 96%

15 Schmelzpunk: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

berechnet:

C: 54,27 % H: 6,58 % N: 7,03 %

gefunden:

20 C: 54,10 % H: 6,60 % N: 7,11 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 6,49 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 4,28 (s, 1H).

Beispiel 3

25 D-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

Die in Beispiel 1 gewonnene D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäure wird analog zu Beispiel 2 in die D-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure überführt. Aus 1,2 g der
30 Ausgangsverbindung werden 0,82 g der deuterierten Dihydroxyaminosäure isoliert.

Ausbeute: 92%

Schmelzpunk: 287-290 °C (Zers.)

35 $[\alpha]_D^{25} = +11,5^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

berechnet:

C: 54,27 % H: 6,58 % N: 7,03 %

gefunden:

C: 54,31 % H: 6,55 % N: 7,10 %

¹³C-NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ 41,0 (quint); 62,50 (s);
5 116,20 (s); 117,30 (s); 121,70 (s); 133,80 (s); 141,40
(s); 144,40 (s); 176,40 (s).

Beispiel 4

Herstellung von D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-
10 dihydroxyphenyl)propionsäure

1,99 g D-2-Acetylamino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxy-
phenyl)propionsäure werden mit 50 ml einfach deuterierter
Essigsäure (CH₃COOD) versetzt und es werden 0,2 ml
Benzaldehyd hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wird mit
15 Stickstoff gespült und anschließend für eine Stunde zum
Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktionszeit wird das
Lösemittel entfernt und der Rückstand mit 20 ml Ethanol
versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und
man isoliert 1,74 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-
20 dihydroxyphenyl)propionsäure.

Ausbeute: 87%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

berechnet:

C: 53,99 % H: 7,05 % N: 7,00 %

gefunden:

C: 53,90 % H: 7,12 % N: 7,04 %

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,47 (s, 1H); 6,59 (s, 1H);
6,52 (s, 1H); 7,8 (s, 1H).

Beispiel 5

Herstellung von D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester

2 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxy-
phenyl)propionsäure in 30 ml Methanol werden auf -10 °C
35 gekühlt und tropfenweise mit 1 ml Thionylchlorid
versetzt. Der Reaktionsansatz wird dann für 15 Stunden

auf 40 °C erwärmt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum von flüchtigen Substanzen befreit und es werden 10 ml Wasser und 15 ml einer Lösung aus 0,8 g Natriumhydrogencarbonat, 1 g Natriumsulfat und 1 mg Ascorbinsäure hinzugefügt.

5 Durch Zugabe einer verdünnten Natriumhydroxidlösung wird der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7 eingestellt. Das Produkt wird durch Extraktion mit sauerstofffreiem Essigsäureethylester, der 0,01% 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol enthält, in die organische Phase überführt.

10 Die organische Phase wird getrocknet und anschließend das Lösemittel abdestilliert. Dem Rückstand werden 50 ml sauerstofffreier Diethylether hinzugesetzt und nach Stehenlassen über Nacht scheidet sich der D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester ab. Nach Umkristallisation aus einem sauerstofffreiem, mit 2,6-Di-tert-butyl-4-methoxyphenol versetzten, Methanol/ Diethylethergemisch werden 1,8 g Produkt isoliert.

Ausbeute: 85%

20 berechnet:

C: 56,06 % H: 7,53 % N: 6,54 %

gefunden:

C: 56,20 % H: 7,48 % N: 6,55 %

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 6,48 (s, 1H); 6,59 (s, 1H);
25 6,54 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,80 (s, 3H).

Beispiel 6

L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

30 1,07 g D,L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäuremethylester werden in 30 ml einer 0,2-molaren Natriumbicarbonatlösung (pH 8,2) gelöst. Es werden 200 µl Alcalase hinzugesetzt und der pH-Wert der Lösung wird mittels eines Carbonat-Bicarbonatpuffers auf
35 diesem Wert gehalten. Der Reaktionsverlauf wird mittels HPLC kontrolliert und die Reaktion durch Zugabe von

Salzsäure beendet, als sich die Konzentration des Esters auf die Hälfte reduziert hatte. Die in der Lösung enthaltene trideuterierte Aminosäure wird von dem trideutierten Methylester chromatographisch unter Verwendung des Laufmittelgemischs Acetonitril/ 0,1% wässrige Trifluoressigsäure (15:85) abgetrennt und es werden 1,04 g L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure isoliert.

Ausbeute: 97%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

C: 53,99 % H: 7,05 % N: 7,00 %

gefunden:

C: 53,83 % H: 7,12 % N: 6,91 %

^{13}C -NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ 41,0 (quint); 62,40 (trip.); 116,20 (s); 117,30 (s); 121,70 (s); 133,80 (s); 141,40 (s); 144,40 (s); 176,40 (s).

Beispiel 7

Herstellung von L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-dihydroxyphenyl)propionsäure

In einem Autoklav werden 0,2 g L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propionsäure mit 10 ml D₂O versetzt. Der Autoklav wird evakuiert und für 24 Stunden auf eine Temperatur von 190 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösemittel entfernt, der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit kaltem Aceton gewaschen und man isoliert 0,17 g Produkt.

Ausbeute: 84%

Schmelzpunkt: 287-290 °C (Zers.)

$[\alpha]_D^{25} = -11,5^\circ$ (c = 5,27 in 1 M HCl)

C: 53,19 % H: 8,43 % N: 6,89 %

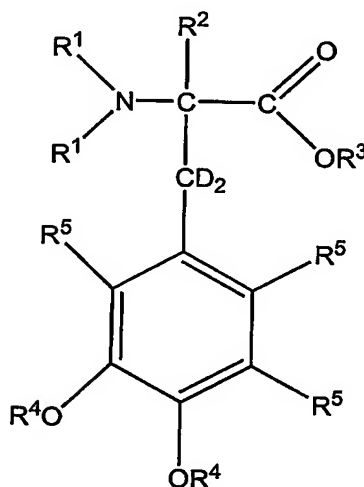
gefunden:

C: 53,30 % H: 8,31 % N: 7,00 %

^{13}C -NMR (200 MHz, d6-DMSO): δ 41,0 (quint); 62,40 (t); 116,30 (t); 117,20 (t); 121,70 (t); 133,80 (s); 141,30 (s); 144,40 (s); 176,40 (s).

Patentansprüche

1. Deuterierte Catecholaminderivate der allgemeinen
Formel I,



Formel I

wobei

R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ H, D, C₁-C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ H oder D ist.

2. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ H, D, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

3. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ D, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁-

bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.

- 5 4. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ H, D, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl, deuteriertes C₁- bis C₆-Alkyl oder deuteriertes C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.
- 10 5. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß der allgemeinen Formel I, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ C₁- bis C₆-Alkyl oder C₅- bis C₆-Cycloalkyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.
- 15 6. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Methyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.
- 20 7. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Ethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.
- 25 8. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.
- 30 9. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ H oder D bedeutet und R⁵ D ist.
- 35 10. Deuterierte Catecholaminderivate gemäß Anspruch 1, wobei R¹ H oder D ist, R² H oder D bedeutet, R³ Perdeuteroethyl ist, R⁴ D bedeutet und R⁵ H oder D ist.

11. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure
- 5 12. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäuremethylester
13. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäureethylester
- 10 14. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäurecyclohexylester
- 15 15. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester
16. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester
- 20 17. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester
18. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure
- 25 19. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäuremethylester
20. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäureethylester
- 30 21. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäurecyclohexylester
- 35 22. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteromethylester

23. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuteroethylester
- 5 24. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester
25. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure
- 10 26. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäuremethylester
27. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäureethylester
- 15 28. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäurecyclohexylester
29. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteromethylester
- 20 30. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeuteroethylester
- 25 31. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dihydroxyphenyl)propionsäure-perdeutero-
cyclohexylester
32. L-2-Amino-2,3,3-trideutero-3-(2,3,6-trideutero-4,5-
dideuteroxyphenyl)propionsäure-
perdeuterocyclohexylester
- 30 33. L-2-Amino-3,3-dideutero-3-(4,5-dideuteroxyphenyl)-
propionsäure-perdeuterocyclohexylester
- 35

34. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.
35. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern, zur Behandlung von Dopaminmangelerkrankungen bzw. Erkrankungen die auf gestörtem Tyrosintransport oder gestörter Tyrosindecarboxylase beruhen wie Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.
36. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 35 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

37. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
38. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
39. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
40. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 36 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
41. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren

physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie.

5

42. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, des Restless-Legs-Syndroms, von Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

10

15

43. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Morbus Parkinson, Restless-Legs-Syndrom, Dystonie, zur Hemmung der Prolactinsekretion, zur Stimulierung der Wachstumshormon-Ausschüttung, zur Behandlung der neurologischen Symptome chronischer Manganvergiftungen, von amyotrophischer Lateralsklerose und von multipler Systematrophie, sowie einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

20

25

30

44. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

35

45. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43,
dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer
ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-
5 Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid
(Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -
methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-
10 trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-
trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.
46. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43,
dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-
15 Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus
Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.
47. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43,
dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-
20 Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus
Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren
physiologisch verträglicher Salze.
48. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 43,
dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer
25 ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und
Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.
49. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren
physiologisch verträglicher Salze, zur Prophylaxe von
Psychosen insbesondere auch der Schizophrenie sowie
35 zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei

Negativsymptomatik und insbesondere auch Schizophrenie.

5 50. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 33 sowie deren
physiologisch verträglicher Salze, in Kombination mit
einem oder mehreren Enzymhemmer, zur Prophylaxe von
Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen,
insbesondere bei Negativsymptomatik.

10

15 51. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate
gemäß Anspruch 50 sowie deren physiologisch
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass es
sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um
Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-
Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-
Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.

20

52. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate
gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der
Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe,
bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-
hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-
dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-
Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-
(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-
(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren
physiologisch verträglicher Salze.

25

30

53. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate
gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch
verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der
Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird
aus Entacapon und Cabergolin sowie deren
physiologisch verträglicher Salze.

35

54. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
55. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß Anspruch 51 sowie deren physiologisch verträglicher Salze, dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
56. Verwendung der deuterierten Catecholaminderivate gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik.
57. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen sowie zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.
58. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche deuterierte Catecholamine gemäß einem der Ansprüche 1-33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von Psychosen und zur Behandlung von akuten Psychosen, insbesondere bei Negativsymptomatik sowie

einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

59. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder β -Hydroxylase-Hemmer handelt.
60. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L- α -Hydrazino-3,4-dihydroxy- α -methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
61. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
62. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.
63. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass der β -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und

Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch
verträglicher Salze.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/DE 03/04203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B59/00 C07C229/08 A61K31/198 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F. BINNS ET AL: "Deuteration and Tritiation of Aryl Aldehydes Studies related to the chemistry of melanins. Part IX. Syntheses of Specifically Deuterated 3,4-Dihydroxyphenethylamines and (+-)-3,4-Dihydroxyphenylalanines" J. CHEM. SOC. C, 1970, pages 2049-51, XP009030719 cited in the application (+-)-3,4-dihydroxyphenyl betabeta-2H2!alanine	1,2
Y	EP 0 357 565 A (MINI RICERCA SCIENT TECNOLOG) 7 March 1990 (1990-03-07) the whole document ----- -/-	1-48

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2004

Date of mailing of the international search report

25/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/04203

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 20 49 115 A (ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI, TOKIO) 13 April 1972 (1972-04-13) the whole document	1-48
X	OGURA C ET AL: "Clinical effect of L-dopa on schizophrenia" DIALOG MEDLINE, 1976, XP002108867 the whole document	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/04203

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0357565	A	07-03-1990	IT 1226902 B AT 111439 T AU 615083 B2 AU 3805789 A CA 1338672 C DD 284674 A5 DE 68918207 D1 DE 68918207 T2 DK 342489 A EP 0357565 A2 ES 2063837 T3 FI 893368 A HU 51596 A2 IE 65956 B1 JP 2231457 A JP 2507069 B2 KR 9604185 B1 NO 892861 A , B, NZ 229910 A PL 160103 B1 PT 91144 A , B US 4962223 A YU 139989 A1 ZA 8905255 A	21-02-1991 15-09-1994 19-09-1991 25-01-1990 22-10-1996 21-11-1990 20-10-1994 11-05-1995 13-01-1990 07-03-1990 16-01-1995 13-01-1990 28-05-1990 29-11-1995 13-09-1990 12-06-1996 27-03-1996 15-01-1990 26-04-1991 26-02-1993 08-02-1990 09-10-1990 31-12-1990 25-04-1990
DE 2049115	A	13-04-1972	DE 2049115 A1	13-04-1972

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/04203

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07B59/00 C07C229/08 A61K31/198 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07B C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	F. BINNS ET AL: "Deuteration and Tritiation of Aryl Aldehydes Studies related to the chemistry of melanins. Part IX. Syntheses of Specifically Deuterated 3,4-Dihydroxyphenethylamines and (+-)-3,4-Dihydroxyphenylalanines" J. CHEM. SOC. C, 1970, Seiten 2049-51, XP009030719 in der Anmeldung erwähnt (+-)-3,4-dihydroxyphenyl 'betabeta-2H2!alanine	1,2
Y	EP 0 357 565 A (MINI RICERCA SCIENT TECNOLOG) 7. März 1990 (1990-03-07) das ganze Dokument	1-48

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/DE 03/04203

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Batr. Anspruch Nr.
Y	DE 20 49 115 A (ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI, TOKIO) 13. April 1972 (1972-04-13) das ganze Dokument	1-48
X	OGURA C ET AL: "Clinical effect of L-dopa on schizophrenia" DIALOG MEDLINE, 1976, XP002108867 das ganze Dokument	1-48

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/04203

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0357565 A	07-03-1990	IT 1226902 B	21-02-1991
		AT 111439 T	15-09-1994
		AU 615083 B2	19-09-1991
		AU 3805789 A	25-01-1990
		CA 1338672 C	22-10-1996
		DD 284674 A5	21-11-1990
		DE 68918207 D1	20-10-1994
		DE 68918207 T2	11-05-1995
		DK 342489 A	13-01-1990
		EP 0357565 A2	07-03-1990
		ES 2063837 T3	16-01-1995
		FI 893368 A	13-01-1990
		HU 51596 A2	28-05-1990
		IE 65956 B1	29-11-1995
		JP 2231457 A	13-09-1990
		JP 2507069 B2	12-06-1996
		KR 9604185 B1	27-03-1996
		NO 892861 A , B,	15-01-1990
		NZ 229910 A	26-04-1991
		PL 160103 B1	26-02-1993
		PT 91144 A , B	08-02-1990
		US 4962223 A	09-10-1990
		YU 139989 A1	31-12-1990
		ZA 8905255 A	25-04-1990
DE 2049115 A	13-04-1972	DE 2049115 A1	13-04-1972

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.